

White Paper: Klinische Studien in der Radiologie

White Paper: Clinical Studies in Radiology

Autoren (alphabetisch)

G. Antoch¹, J. Barkhausen², C. Düber³, R. Epsch⁴, W. Heindel⁵, G. Krombach⁶, D. Maintz⁷, H. P. Schlemmer⁸, S. Schönberg⁹, P. Wigge¹⁰

Konferenz der Lehrstuhlinhaber für Radiologie (KLR)

G. Adam¹¹, G. Antoch¹, J. Barkhausen², M. Beer¹², T. Bley¹³, A. Bücken¹⁴, C. D. Claussen¹⁵, C. Düber³, M. Forsting¹⁶, B. Hamm¹⁷, K. Hauenstein¹⁸, W. Heindel⁵, N. Hosten¹⁹, O. Jansen²⁰, T. Kahn²¹, † W. A. Kaiser²², H. U. Kauczor²³, G. Krombach⁶, C. Kuhl²⁴, M. Langer²⁵, M. Laniado²⁶, J. Lotz²⁷, A. Mahnken²⁸, D. Maintz⁷, M. Reiser²⁹, J. Ricke³⁰, E. Rummeny³¹, H. Schild³², R. P. Spielmann³³, S. Schönberg⁹, C. Stroszczyński³⁴, M. Uder³⁵, U. Teichgräber³⁶, T. J. Vogl³⁷, F. Wacker³⁸

Vorstand der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG)

N. Hosten¹⁹, M. Forsting¹⁶, D. Vorwerk³⁹, F. Anton⁴⁰, J. Romahn⁴¹, S. Lohwasser⁴²

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Zitierweise:

► G. Antoch, J. Barkhausen, C. Düber, R. Epsch, W. Heindel, G. Krombach, D. Maintz, H. P. Schlemmer, S. Schönberg, P. Wigge. White Paper: Clinical Studies in Radiology. Fortschr Röntgenstr 2014; 186: 451–457

Einführung

Klinische Studien stellen einen wesentlichen Teil der klinisch-orientierten Forschung dar. Gleichzeitig sind sie eine unabdingbare Voraussetzung für die Einführung neuer Verfahren auf der Basis von Diagnostik und (bildgestützten) Therapien unserer Patienten. Die Radiologie ist ein wichtiger Akteur und Partner bei der Durchführung präklinischer und klinischer Studien. Bildgebende Verfahren sind u. a. oftmals entscheidend für die Bewertung neuer Medikamente oder innovativer Therapiemaßnahmen. Ihre Ergebnisse werden u. a. als Endpunkte klinischer Studien herangezogen. Die korrekte Wahl der Untersuchungsmodalität, der Akquisitionstechnik und der Untersuchungsintervalle sowie die hohe Qualität der Bildbewertung haben einen wesentlichen Einfluss auf die Studienergebnisse. Die Deutsche Röntgengesellschaft unterstützt als wissenschaftliche Fachgesellschaft deshalb eine Professionalisierung Klinischer Studienzentren an Radiologischen (Universitäts-)Kliniken (Clinical Trial Center Radiology – CTRC) durch Strukturierung der Bewertungsgrundsätze für Strahlenexposition, technische Durchführung und Standardisierung der Datenauswertung einschließlich der dafür erforderlichen Sachmittel- und Personalressourcen.

* DRG – Studienkoordination

** DRG – AG Onkologische Bildgebung

*** DRG – Justiziar

**** DRG – Geschäftsführung

Grundsätze

▼ Experimentelle Forschungsansätze sind von klinischer Forschung zu differenzieren. Die klinische Forschung wird durch den Wissenschaftsrat folgendermaßen definiert: Die klinische Forschung „umfasst in einem weiten Sinne alle Formen der Erforschung von Ursachen, Entstehung und Verlauf von Krankheiten und die wissenschaftliche Beschäftigung mit ihrer Erkennung und Behandlung“ (Wissenschaftsrat: Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen, 1986 ISBN 978 – 3-923 203 -14- 7). Basierend auf dieser Definition werden in der Denkschrift der DFG zur klinischen Forschung aus dem Jahre 2000 als verschiedene, jedoch untrennbare Aspekte der klinischen Forschung die „grundlagenorientierte Forschung, in deren Mittelpunkt der Erkenntnisgewinn in biologischen Systemen steht, die krankheitsorientierte Forschung, die am Modellsystem, einschließlich Tierversuchen erfolgt und die patientenorientierte Forschung, die direkt am und mit dem Patienten oder Probanden durchgeführt wird“ unterschieden. Unter die patientenorientierte Forschung „fallen vor allem klinische Studien aller Phasen.“ (URL: http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/denkschrift_klin_forschung.pdf, letzter Zugriff 6.11.2013). Die Einteilung klinischer Studien in Phasen basiert auf der entsprechenden FDA-Klassifizierung für Arzneimittelstudien, bei denen zunächst pharmakokinetische und pharmakodynamische Untersuchungen an kleinen Patientenzahlen in Phase I und Phase II durchgeführt werden, in Phase III die Überprüfung des Therapiekonzepts erfolgt und in Phase IV der signifikante Wirkungsnachweis zu erbringen ist, der die Markteinführung rechtfertigt (ähnliches gilt für die Einführung von Medizinprodukten). Radiologische Untersuchungen im Rahmen klinischer Studien liefern Originaldaten dieser Studien. Diese können unter anderem

eingereicht 17.1.2014

akzeptiert 3.2.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366394>
 Online-Publikation: 2014
 Fortschr Röntgenstr 2014; 186: 451–457 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Dr. Stefan Lohwasser
 Deutsche Röntgengesellschaft
 Geschäftsstelle
 Ernst-Reuter-Platz 10
 10587 Berlin
 Tel.: ++ 49/30/91 60 70 18
 Fax: ++ 49/30/91 60 70 22
lohwasser@drg.de

- ▶ Bilddaten einschließlich deren Auswertung,
- ▶ Ergebnisse einer Quantifizierung in absoluten Zahlen (zum Beispiel Knochendichtewerte bei Osteoporose oder Lungendichtemessungen bei Patienten mit Lungenemphysem oder Fibrose),
- ▶ das Stellen einer Diagnose anhand radiologischer Untersuchungen
- ▶ oder die Feststellung des Vorliegens eines Einschlusskriteriums für die klinische Studie mittels radiologischer Verfahren (beispielsweise die Überschreitung eines Schwellenwertes bei der Quantifizierung von Koronarkalk mittels der Herz-CT) sein.

Basierend auf der oben zitierten Definition klinischer Forschung seitens des Wissenschaftsrates und der DFG sind radiologische Untersuchungen im Rahmen einer klinischen Studie keine „Auftragsarbeit“, sondern gleichberechtigt zu den anderen Untersuchungen, Verlaufsbeobachtungen und Therapiemaßnahmen unverrückbar Originaldaten der klinischen Studie. Aufgrund der strukturellen und personellen Voraussetzungen zur Erhebung dieser Daten, der notwendigerweise zu berücksichtigenden Gesetze und Leitlinien zur Datenerhebung und Auswertung und des zeitlichen Aufwandes, wie im Detail in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben, bindet die Durchführung klinischer Studien in erheblichem Maße Ressourcen. Diesem Umstand muss in angemessener Weise durch die Beteiligung der Radiologie Rechnung getragen werden, hierzu gehört unter anderem die Drittmittelfinanzierung.

Die Drittmittelinwerbung ist entscheidender Faktor, nicht nur im Rahmen der leistungsorientierten Mittelvergabe, sondern auch im Rahmen der akademischen Positionierung der Radiologie. Wesentliche Aspekte, die seitens der Radiologie eingebracht werden, sind die zunehmenden Qualifikationen der teilnehmenden Radiologen durch Prüfartzkurse, Kenntnisse hinsichtlich der Novellierung des MPG (Medizinproduktegesetzes) und AMG (Arzneimittelgesetz), aber auch die stetige Implementierung technischer und methodischer Neuerungen in die Untersuchungsverfahren, deren Durchführung und Interpretation, sowie die speziellen Kenntnisse von standardisierten Auswertetechniken beispielsweise nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solide Tumours) und vergleichbaren Standards einschließlich der Empfehlungen der WHO.

An einigen Standorten unterstützen Zentren für Klinische Studien (ZKS) – teilweise hervorgegangen aus den Kompetenzzentren für klinische Studien (KKS), die seit 1998 durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden – multidisziplinäre klinische Forschungsansätze. Diese Strukturen bilden die Empfehlungen des Wissenschaftsrates ab und vereinfachen den beteiligten Disziplinen die Zusammenarbeit unter Einbringung der jeweils fachgebieteigenen Kompetenzen. Hierbei ist die Stellungnahme des Wissenschaftsrates hinsichtlich der Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachdisziplinen zur Bildung von „Profilzentren“ und zur klinischen Forschung bedeutsam. Der Wissenschaftsrat definiert Profilzentren als „Organisationsverbünde“, die quer zur Departmentebene themenbezogene Kompetenzen bündeln. Sie sollen „die Grundstrukturen der Fakultäten und Klinika ergänzen“ und in ihnen sollen „Forschung und Lehre oder Forschung und Krankenversorgung konzentriert werden“ (Allgemeine Empfehlungen zur Universitätsmedizin des Wissenschaftsrates; URL: www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/allgemein_uni_med.pdf, *letzter Zugriff am 6.11.2013*). Der Wissenschaftsrat führt in der gleichen Schrift weiter aus: „In Profilzentren kann im Idealfall eine bessere

Integration von Patienten in Forschungsarbeiten, klinische Studien oder in Lehrveranstaltungen erreicht werden.“ Profilzentren sollen hierbei maximale Flexibilität behalten, sodass sie sowohl für kurzfristige Projekte als auch für die langfristige Bearbeitung von Themenkomplexen eingerichtet werden können. Daher empfiehlt der Wissenschaftsrat, dass bezogen auf Einzelpersonen die Mitgliedschaft in mehreren Profilzentren ermöglicht werden soll und nicht durch formale Regelwerke erschwert werden darf. Die thematische Bündelung in Profilzentren soll die Translation zwischen den unterschiedlichen Forschungsebenen der klinischen Forschung erleichtern.

Qualitativ hochwertige Studien erfordern eine professionelle Planung, Studienvorbereitung und -durchführung, wie im folgenden Text im Detail ausgeführt. ZKS und Profilzentren können dies befördern und erleichtern, indem sie geeignete Rahmenbedingungen bieten und den interdisziplinären Dialog vereinfachen.

Aufgaben und Verantwortlichkeiten der Radiologie



Bei den Verantwortlichkeiten lassen sich a) Aufgaben in der Studienplanung von b) solchen im Rahmen der Durchführung der Studie selbst und c) in der Datenauswertung (zentral oder dezentral) unterscheiden.

a) Studienplanung

Grundsätzlich sind in Deutschland alle Anwendungen ionisierender Strahlung am Menschen zum Zwecke der medizinischen Forschung genehmigungsbedürftig. Einzelheiten hierzu werden in der Röntgenverordnung (RöV) geregelt. Untersuchungsverfahren, die nicht mit der Anwendung ionisierender Verfahren verbunden sind, wie beispielsweise die Sonografie und die Magnetresonanztomografie, sind hiervon ausgenommen.

Die RöV unterscheidet die Anwendungsbereiche Heilkunde und medizinische Forschung. Strahlenanwendungen im Rahmen der Heilkunde (§ 23 RöV) erfordern das Stellen der rechtfertigenden Indikation durch einen fachkundigen Arzt, der auch die rechtliche Verantwortung für die Strahlenanwendung übernimmt.

Strahlenanwendungen in der medizinischen Forschung werden in § 28a–g geregelt und hier ersetzt die zwingend erforderliche behördliche Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) die Stellung der rechtfertigenden Indikation durch einen fachkundigen Arzt. Unabhängig von der behördlichen Genehmigung bleibt die ärztliche und juristische Verantwortung aber bei den Ärzten, die die Strahlenanwendung im Rahmen des Forschungsprojektes leiten.

Insbesondere bei klinischen Studien, die bildgebende Verfahren zur Bestimmung von Einschlusskriterien oder Endpunkten einsetzen, kann es schwierig sein, zwischen Anwendungen in der Heilkunde und der medizinischen Forschung zu differenzieren. Nach der Definition in § 2 Nr. 8 RöV handelt es sich um eine Anwendung von Röntgenstrahlen in der medizinischen Forschung, soweit sie der Fortentwicklung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder der medizinischen Wissenschaft und nicht in erster Linie der Untersuchung oder Behandlung des einzelnen Patienten dient. Die entscheidende Voraussetzung für die Einstufung als Heilkunde ist, dass alle Probanden die betreffende Strahlenanwendung nach Art und Umfang auch dann erhalten würden, wenn sie nicht an der Studie teilnähmen. Die Beantwortung dieser Kernfrage erfordert eine hohe radiologische Expertise, und daher hat die Deutsche Röntgengesellschaft ein unabhängiges Gremium fachkundiger Ärzte unter der wissenschaftlichen Lei-

tung von Herrn Prof. Dr. med. Christian Stroszczynski etabliert, das Studienleiter und Sponsoren fachlich berät. Einzelheiten zu diesem Angebot der DRG finden Sie unter: <http://www.drg.de/de-DE/52/studienkoordination>.

Wird der Primärzweck einer klinischen Studie als medizinische Forschung eingestuft, ist zwingend eine Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz einzuholen. Mit der Novellierung der RöV im Jahr 2011 ist für die sogenannte „Begleitdiagnostik“ ein vereinfachtes Genehmigungsverfahren eingeführt worden. Bei einem Forschungsvorhaben zur Prüfung der Sicherheit oder Wirksamkeit einer Behandlung kranker Menschen kann die Strahlenanwendung als Begleitdiagnostik anerkannt werden, wenn u. a. die folgenden Punkte erfüllt sind (vgl. Auflistung in §28b Abs. 1 RöV):

- ▶ Die Anwendung von Röntgenstrahlung ist nicht selbst Gegenstand des Forschungsvorhabens.
- ▶ Art der Anwendungen von Röntgenstrahlung entspricht dem Heilkundestandard.
- ▶ Art und Häufigkeit der Anwendung von Röntgenstrahlung entsprechen dem Zweck des Forschungsvorhabens.
- ▶ Es werden ausschließlich in Bezug auf das Forschungsvorhaben erkrankte und einwilligungsfähige Personen eingeschlossen, die das 18. Lebensjahr vollendet haben. Ferner sind die Anwendungsverbote und Anwendungsbeschränkungen gem. § 28 d RöV, z. B. bei schwangeren Frauen, zu beachten.
- ▶ Es liegt eine zustimmende Stellungnahme einer beim BfS nach § 28 g RöV registrierten Ethikkommission vor.

Für einen Radiologen, der an einer klinischen Studie teilnehmen möchte, ist es daher zunächst erforderlich, sich mit dem Studienprotokoll vertraut zu machen. Anschließend ist das Votum der Ethikkommission einzuholen und dann muss geklärt werden, ob es sich um eine Strahlenanwendung im Rahmen der Heilkunde oder der medizinischen Forschung handelt. Diese Entscheidung kann nur ein fachkundiger Arzt treffen und im Zweifel sollte eine Prüfung durch das unabhängige DRG-Expertengremium erfolgen. Bei multizentrischen Studien obliegt die Durchführung dieser Aufgaben dem Radiologen am Standort des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP).

Eine weitere wichtige Aufgabe des Radiologen bei der Studienplanung ist die Anpassung der im Studienprotokoll vorgegebenen Messparameter an die vorhandenen Geräte. Für CT-Untersuchungen ist dies meist mit einem überschaubaren Aufwand möglich, während sich bei MRT-Untersuchungen häufig gravierende Probleme ergeben, die nur mit erheblichem Aufwand und radiologischer Expertise gelöst werden können. Entweder sind die Angaben zu den Sequenzparametern unvollständig oder die Parameter entsprechen nicht dem klinischen Standard, sondern dem kleinsten gemeinsamen Nenner unterschiedlicher Geräte oder die Parameter wurden an einem bestimmten System bzw. den Systemen eines Herstellers festgelegt und lassen sich nicht ohne Weiteres auf die Scanner anderer Hersteller übertragen. Um diese Probleme zu überwinden, sind in der Regel zeit- und personalintensive Phantommessung erforderlich, die bei der Aufwandsberechnung der Studie für die Kostenerstattung berücksichtigt werden müssen.

b) Studiendurchführung

Da sich die Betreuung von bildgebenden Untersuchungen und Interventionen, die im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden, in nahezu allen Stufen der Prozessabwicklung von der Anmeldung, Auswertung, Ergebnisdokumentation bis zur Abrechnung von entsprechenden Leistungen im Rahmen der

Heilversorgung unterscheidet, ist die Etablierung eines radiologischen Studienzentrums für die Koordination komplexer Aufgaben sinnvoll. Dieses sollte ausgestattet sein mit speziell geschultem Personal, das die Durchführung von radiologischen Studienleistungen in allen Prozessschritten als Schnittstelle zwischen klinischen Studienzentren, zuweisenden Klinikern, radiologischen Routine-Leistungserbringern (MTRAs, Ärzte), Klinikverwaltung und Sponsoren betreut. Anzustreben ist eine professionelle Standardisierung des interdisziplinären und multivariablen Vorgehens. Sachliche Voraussetzung sind die Verfügbarkeit von Räumlichkeiten (Büro, Archivraum) und eine angemessene IT-Ausstattung, die u. a.

- ▶ die Vernetzung mit der Software des bei universitären Institutionen in der Regel vorhandenen Zentrums bzw. Koordinierungszentrums für klinische Studien (ZKS bzw. KKS),
- ▶ die Nutzung vorgefertigter elektronischer Checklisten und Formulare und
- ▶ den automatisierten elektronischen Versand von pseudonymisierten Bilddatensätzen an den Sponsor

erlaubt. Wünschenswert sind darüber hinaus die Möglichkeit der elektronischen Kennzeichnung von Studienleistungen innerhalb des Radiologie-Informationen-Systems (RIS) und die Verfügbarkeit von Softwareprogrammen zur semiautomatischen Bildauswertung.

Personell sollte das Radiologische Studienzentrum je nach Leistungsaufkommen über einen oder mehrere radiologische Fachgebetsärzte und über einen oder mehrere Studienassistenten (englischer Sprachgebrauch: Study Nurse) verfügen. Gemäß dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 (sog. 16. AMG-Novelle, BGBl I S. 2192) ist für Ärzte die Betätigung als deutschlandweiter Leiter einer klinischen Prüfung (LKP), als Prüfer, als Stellvertreter eines Prüfers oder als ärztliches Mitglied einer in der Regel interdisziplinär besetzten Prüfgruppe denkbar. Generell können Fachgebetsärzte für Radiologie als Prüfer oder Stellvertreter eines Prüfers an klinischen Studien teilnehmen, wenn Sie als Minimum einen 16-stündigen Kurs, der den Anforderungen gemäß der Bekanntmachung der Bundesärztekammer (BÄK) „Curriculare Fortbildung: Grundlagenkurs für Prüfer/Stellvertreter und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und für Prüfer nach dem Medizinproduktegesetz (MPG)“ (Dtsch Arztebl 2013; 110 (23–24): A-1212 / B-1056 / C-1048) genügt, erfolgreich absolviert haben. Ein den einzelnen Zentren einer Multicenterstudie organisatorisch übergeordneter deutschlandweiter Leiter einer klinischen Prüfung (LKP) muss gemäß den Anforderungen des § 40 Abs. 5 AMG darüber hinaus über eine wenigstens 2-jährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien verfügen. Dies könnte für die Radiologie z. B. in den einer Kontrastmittelprüfung zum Tragen kommen. Bezüglich der Anforderungen an die Studienerfahrungen eines Prüfers, seines Stellvertreters und der ärztlichen Mitglieder einer Prüfgruppe besteht ein Ermessensspielraum. So werden die Anforderungen bei komplexen onkologischen CT- und MRT-Auswertungen (RECIST, etc.) im Regelfall höher als bei vergleichsweise einfacheren diagnostischen Fragestellungen angesetzt werden. Studienassistenten sollten mindestens über eine 3-monatige Berufserfahrung verfügen oder ersatzweise ein 2-wöchiges Praktikum in einer klinischen Studien durchführenden Klinik absolviert haben. Zusätzlich sollte idealerweise ein 120-stündiger Studienassistentenkurs erfolgreich absolviert worden sein, der an dem Curriculum des KKS-Netzwerks (Koordinierungszentren für klinische Studien) ausgerichtet ist und sich somit an den geltenden

Regularien (GCP-Verordnung, E6 Guideline for Good Clinical Practice – ICH GCP, Deklaration von Helsinki 1996/2008, AMG – Arzneimittelgesetz, MPG – Medizinproduktegesetz, Antikorruptionsgesetzgebung, EU-Richtlinien 2001/20/EG und 2005/28/EG, u. a.) orientiert.

Studienassistenten unterstützen den Prüfarzt bei der Durchführung klinischer Studien. Sie fungieren als zentrale Ansprechpartner für alle an einer klinischen Studie Beteiligten und unterstützen bei der Koordination der Aufgaben und der Abläufe innerhalb des radiologischen Prüfzentrums. Zu den Aufgaben des radiologischen Prüfzentrums zählen:

Vor Beginn der Prüfphase (sog. Start-up, nachdem die unter Punkt a beschriebene Studienplanung erfolgreich abgeschlossen ist):

- ▶ Abgleich der lokalen Organisationsstruktur mit den Vorgaben des Sponsors (Ausfüllen der Site Surveys, Erstellen von Testdaten nach den Imaging Guidelines des Sponsors, Installieren und Testen von neuen Programmen zum Hochladen der elektronischen Bilddaten, Durchführung der Online-Trainings, Teilnahme an der lokalen interdisziplinären Studieninitiierung durch den Sponsor, etc.),
- ▶ Integration der neuen klinischen Studie in die lokale Organisationsstruktur des Studienzentrums (Einpflege der Studie in das RIS, falls dieses über einen speziellen Prozessierungsarm für klinische Studien verfügt, Information der radiologischen Arbeitsplätze über die Vorgaben der neuen Studie, etc.) und
- ▶ Unterstützung der Qualitätssicherungsmaßnahmen der DRG (siehe Qualitätssicherung).

Während der Prüfphase:

- ▶ Terminierung der Untersuchungen im Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien sowie den nach Studienprotokoll und eventuell nach BfS-Votum vorgesehenen Taktungen,
- ▶ Aufklärung und Einholung der Einwilligung,
- ▶ Überprüfung/Beurteilung von Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien,
- ▶ Beurteilung von unerwünschten Ereignissen, Arzneimittelwirkungen und Meldungen an den Sponsor,
- ▶ Entscheidung/Beurteilung möglicher Konsequenzen bei/nach Entblindung,
- ▶ Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen einschließlich einer Therapieänderung,
- ▶ medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers während und nach der Studienteilnahme bei unerwünschten Ereignissen,
- ▶ ggf. individuelle Information der radiologischen Arbeitsplätze über Spezifikation der Untersuchungstechnik (obere Grenze von Expositionsdosen in BfS-Voten, Mitabbildung von Schablonen, etc.). Dies setzt spezielle Kenntnisse und Fachkunden, u. a. auch beim Einsatz nicht ionisierender Strahlung voraus,
- ▶ ggf. individuelle Information des für die Studie zuständigen radiologischen Prüfarztes über die Form der Auswertung (RECIST 1.0 oder 1.1, etc.),
- ▶ ggf. Pseudonymisierung der elektronischen Bilddaten und elektronischer Versand der pseudonymisierten Bilddaten an eine zentrale Auswertungsstelle und
- ▶ Leistungserfassung und Abrechnung mit dem klinischen Studienzentrum und/oder dem Sponsor über die Verwaltung gemäß den unten erläuterten Vorgaben zur Vergütung.

Nach Abschluss der Prüfphase:

- ▶ Vorbereitung der abschließenden Abfragen des BfS über die im Rahmen einer klinischen Studie mit BfS-Genehmigung erfolgte Strahlenexposition.

Folgende Aufgaben sind im Schwerpunkt dem radiologischen Mitglied einer Prüfgruppe zugeordnet:

Vor Beginn der Prüfphase (Start-up):

- ▶ Teilnahme an der lokalen interdisziplinären Studieninitiierung durch den Sponsor, Teilnahme an studienspezifischen (Online-), etc.

Während der Prüfphase:

- ▶ Individuelle Überprüfung der rechtfertigenden Indikation bei Röntgenstrahlen exponierenden Untersuchungen (Genehmigung als Begleitforschung durch das BfS vs. Indikation nach der Heilversorgung).
- ▶ Individuelle Sicherstellung der adäquaten Untersuchungstechnik gemäß Studienprotokoll und ggf. gemäß BfS-Genehmigung (Untersuchungsvolumen? Expositionsdosis?).
- ▶ Aufklärung des Probanden (Patienten) über die potenziellen Risiken der Untersuchung/Intervention nach § 28c der RöV zusätzlich zu der studienprotokollvorgesehenen Aufklärung durch den klinischen Prüfarzt; schriftliche Einwilligung des Probanden ist erforderlich.
- ▶ Wissenschaftliche Auswertung der Untersuchung und Ergebnisdokumentation (z. B. Auswertung nach RECIST 1.0 oder 1.1, siehe Studienauswertung). Dies sollte im Abgleich zu der parallelen Befundberichterstattung an die klinischen Zuweiser nach der Heilversorgung (Befundbericht) geschehen, die nicht obligat durch den Prüfarzt durchgeführt werden muss, sondern auch durch andere Radiologen erfolgen kann. Der Interobservervariabilität geschuldete Diskrepanzen zwischen der wissenschaftlichen Auswertung und den Angaben des Befundberichtes sind zu vermeiden.
- ▶ Entscheidung über weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die sich ggf. aus einem Befund ergeben, in Absprache mit dem Prüfer bzw. mit dem klinisch zuständigen ärztlichen Mitglied der Prüfgruppe.
- ▶ Rückmeldung von Untersuchungs- bzw. Interventionskomplikationen sowie von anderen unerwünschten Ereignissen und Arzneimittelwirkungen, die im Rahmen einer Untersuchung beobachtet werden, an den Prüfer oder zumindest an ein ärztliches Mitglied der Prüfgruppe sowie in dem seltenen Falle einer proprietären radiologischen Prüfung an den Sponsor.
- ▶ Die Radiologie kann die Entscheidung zu einer Entblindung (Offenlegung der Identität eines verblindeten Prüfpräparates bzw. einer Prüfmethode) im Falle des Verdachts auf das Vorliegen einer schwerwiegenden und unerwarteten Nebenwirkung (SUSAR) durch diagnostische Angaben unterstützen. Die Entscheidung selbst wird jedoch im Regelfall durch den klinischen Prüfer vorzunehmen sein.

Nach Ende der Prüfphase:

- ▶ Verantwortliche Rückmeldung der Untersuchungs- und Expositionsparameter an das BfS bei Studien, die im Rahmen einer Begleitforschung (§ 28b Abs. 2 RöV) oder einer proprietären radiologischen Forschung durch das BfS (§ 28b Abs. 1 RöV) genehmigt wurden. Kommunikation mit dem BfS, wenn die Sachlage dies erfordert.

Während des gesamten Ablaufs:

- ▶ Verantwortliche Unterstützung der durch die DRG durchgeführten Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei den Abläufen zur Studienplanung, -durchführung und -auswertung (siehe Qualitätssicherung).
- ▶ Ggf. Rücksprache mit dem BfS.
- ▶ Im Falle der Prüfung eines Medizinproduktes nach dem Medizinproduktegesetz (MPG-Studie) oder der klinischen Prüfung

eines Arzneimittels (z. B. innovatives Röntgenkontrastmittel): ggf. Interaktion mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

c) Studienauswertung

Bei der Studienauswertung muss zwischen Leistungen, die durch die einzelnen Zentren erbracht werden und Beratung, Koordination und Leistungserbringung bei der Auswertung im Sinne von Core Labs unterschieden werden.

Die Auswertung durch die einzelnen Zentren muss für viele Fragestellungen anhand von für Studienauswertungen eigens entwickelten strukturierten Vorgehensweisen wie beispielsweise RECIST 1.1, den Empfehlungen der WHO, den Leitlinien der jeweils zuständigen Gremien oder Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen. Derartige Auswertungen unterscheiden sich in ihrem Umfang erheblich von der rein diagnostischen Befundung und sind mit einem im Vergleich hierzu erhöhten Zeitaufwand verbunden, der bei der Kostenkalkulation einbezogen werden muss.

Die Auswertung bzw. die Autorisierung einer durch einen Assistenzarzt vorbereiteten Auswertung kann nur von hierin kundigen und erfahrenen Radiologen durchgeführt werden. Dabei erfordert die präzise, objektive und reproduzierbare Bewertung radiologischer Verlaufskontrollen eine umfassende Kenntnis der für die Studie jeweilig festgelegten Response-Kriterien. Derzeit sind unterschiedliche Kriterien in der Anwendung, wie z. B. WHO (diagnostische Kriterien der World Health Organization), RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), m-RECIST (modified RECIST, speziell für das hepatozelluläre Karzinom), ir-RECIST (immune-related Response Criteria für die Bewertung von Immuntherapien von soliden Tumoren), die in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorentität und dem jeweiligen Therapieprotokoll zur Anwendung kommen. Zudem unterliegen die Kriterien zuweilen Korrekturen mit Abänderungen der anzuwendenden Regeln. Die genaue Kenntnis der Kriterien ist von grundlegender Bedeutung für sowohl Einschluss von Patienten als auch die Einstufung des Therapieverlaufs. Weiterhin wird die Auswertung der Bilddaten in der Regel von unterschiedlichen Radiologen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, was vielfältige Fehlerquellen beinhaltet. Insbesondere bei Multicenterstudien ist damit eine adäquate und institutsübergreifende Ausbildung der beteiligten Radiologen sicherzustellen, um einen hohen sowohl objektiven wie reproduzierbaren Qualitätsstandard der Auswertung zu gewährleisten. Außerdem sollten zur größtmöglichen Standardisierung der Befunde spezielle Software-Module für die Verlaufskontrolle nach RECIST zur Anwendung kommen. Diese sind kommerziell beziehungbar und werden entweder als Gesamtprodukt oder auf Einzelfallbasis („pay per use“) berechnet. Um eine gleichbleibend hohe Qualität zu gewährleisten, sollte diese je nach Umfang der Studie entweder von einzelnen wenigen Personen oder einer etwas größeren, fest definierten Gruppe durchgeführt werden. Auch hier ist eine institutsübergreifende Abstimmung und Schulung der beteiligten Radiologen von großer Bedeutung für die Sicherstellung eines zuverlässig hohen Qualitätsstandards. In welchem Umfang diese Personen auch andere Aufgaben wahrnehmen oder ob eine komplette Freistellung zur Auswertung der Untersuchungen notwendig ist, wird ebenfalls durch den Umfang der Studie vorgegeben. Nicht ärztliches Personal kann im Rahmen der Datenvorbereitung und Präsentation und der Verwaltung der Daten in die Studienauswertung einbezogen werden. Die Kostenkalkulation sollte auf

der Basis der Abschätzung des Zeitbedarfs pro Patient und der anschließenden Summation der Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten zuzüglich der Kalkulation einer eventuell notwendigen Gesamtauswertung erfolgen.

Die Beratung hinsichtlich der Studienauswertung und Koordination der Auswertung durch verschiedene Zentren kann nur von einem in der Thematik erfahrenen Radiologen durchgeführt werden, der dieses Thema zudem möglichst als Forschungsschwerpunkt bearbeitet. Die Höhe der Kosten ist hinsichtlich des später anfallenden Zeitaufwandes im Vorfeld häufig weniger einfach abschätzbar, muss jedoch ebenfalls unter Einbezug aller zu erwartenden Einzelaspekte in angemessener Weise berücksichtigt werden.

Für die Auswertung von in anderen Zentren durchgeführten Untersuchungen oder die Erstellung einer Zweitauswertung der Untersuchung als Core Lab für die Studie ist zunächst eine Infrastruktur zu schaffen, die die Studienauswertung erlaubt. Hierzu zählt die notwendige Hardware (Computer oder Server) einschließlich der notwendigen Software, aber auch die Entwicklung einer Logistik, die die Bereitstellung der Daten für die Auswertung ermöglicht. Dies kann auch den Einsatz nicht ärztlichen Personals zur Assistenz bei der Auswertung durch Datenverwaltung und Datenpräsentation beinhalten. Die eigentliche Auswertung kann anschließend analog wie für die Auswertung im Zentrum selbst oben bereits beschrieben durchgeführt werden. Für Core Labs ist zu berücksichtigen, dass in der Regel in vorher festgelegten Intervallen auch Zwischenauswertungen und nach Abschluss der Studie die Gesamtauswertung durchgeführt wird. Dies kann wiederum nur durch Radiologen mit wissenschaftlicher Erfahrung in dem entsprechenden Themengebiet und gegebenenfalls unter Unterstützung durch Statistiker geleistet werden.

Vergütung



Die Festlegung einer angemessenen Vergütung der Radiologie bei der Teilnahme an klinischen Studien sowie die rechtzeitige Einbindung in die Studienplanung und Vertragsgestaltung ist derzeit häufig nicht vollumfänglich gewährleistet.

Um derartige Einschränkungen grundsätzlich und nachhaltig zu verbessern, sollten daher folgende Aspekte zukünftig von an klinischen Studien beteiligten radiologischen Einrichtungen einheitlich berücksichtigt werden. Ein konsistentes Vorgehen zum Erreichen einer, abhängig von den erbrachten Studienleistungen, ausreichenden Vergütung kann zu einer Verbesserung bezüglich der folgenden, häufig berichteten Kritikpunkte führen:

- ▶ Homogenisierung und einheitliche Durchsetzung der vom Bundesamt für Strahlenschutz geforderten Anträge und strahlenhygienischen Studienbedingungen für die Durchführung klinischer Studien. Dies bedeutet aus radiologischer Sicht auch eine Verbesserung ethischer Studienaspekte.
- ▶ Reduktion einer Finanzierungsabwärtsspirale durch Aussagen zu vermeintlich deutlich günstigeren Leistungserbringern an anderen teilnehmenden Studienzentren unterhalb der kostendeckenden Beträge.

Ein in diesem Bereich einheitliches radiologisches Vorgehen entlastet hier einzelne Studienzentren, auf welche zum Teil versucht wird, einen nicht zu vernachlässigenden Druck auszuüben. Im speziellen erfolgt dies häufig in der Form, dass einzelnen Zentren suggeriert wird, dass sich der Beginn einer klinischen Studie aufgrund ihres Vorgehens verzögert, obwohl sich dieses Zentrum

zum Zeitpunkt der Studieneinbindung lediglich an ethische und strahlenhygienische Standards hält. Eine Entlastung einzelner radiologischer Zentren durch ein einheitliches Vorgehen stärkt auch die Position der Radiologie bei der Teilnahme an klinischen Studien im Allgemeinen.

Grundsätzlich sollte für die Berechnung der Vergütung radiologischer Leistungen ein Vollkostenansatz angestrebt werden, der die entscheidenden Aspekte der radiologischen Leistungen, Personal und Materialkosten berücksichtigt, wobei es den Einrichtungen freigestellt bleiben muss, zwischen industriegesponserten Studien und universitären *investigator initiated trials* (IIT) zu unterscheiden. Unter dem Gesichtspunkt der Compliance müssen im Rahmen von klinischen Studien Leistungen und Gegenleistungen in einem angemessenen Verhältnis zueinander stehen. Als unzulässige Vergütungsformen zählen beispielsweise eine Pauschalvergütung bzw. die dauerhafte Überlassung von Geräten als Gegenleistung. Im Rahmen der Vertragsabschlüsse zwischen den medizinischen Einrichtungen und der Industrie sind vier zentrale Grundsätze einzuhalten:

- ▶ das Trennungsprinzip,
- ▶ das Transparenz- bzw. Genehmigungsprinzip,
- ▶ das Äquivalenzprinzip,
- ▶ das Dokumentationsprinzip.

Nach dem Trennungsprinzip darf die Vergütung nicht zu einer Beeinflussung der Ärzte im Hinblick auf ihre Beschaffungsentscheidungen oder Verordnungs- und Therapieentscheidungen führen. Durch das Transparenz- bzw. Genehmigungsprinzip sollen Beziehungen zwischen Ärzten und der Industrie gegenüber Arbeitgeber, Dienstherren oder Ärztekammern offengelegt werden. Das Äquivalenzprinzip verlangt ein angemessenes Verhältnis zwischen der Leistung und Gegenleistung. Durch das Dokumentationsprinzip kann der Verdacht einer unzulässigen Vertragsbeziehung vermieden bzw. ausgeräumt werden. Entsprechende rechtliche Vorgaben hierzu sind insbesondere im FSA-Kodex zur Zusammenarbeit mit Fachkreisen, im Fall universitärer Einrichtungen in hochschulrechtlichen Vorschriften sowie in den Berufsordnungen für Ärzte enthalten.

Im Falle von industriegesponserten Studien sollte prinzipiell nicht von marktüblichen Preisen abgewichen werden. Hierzu sollten bei ambulanten Patienten die GOÄ und bei stationären Patienten die von der DKG-NT festgelegten marktüblichen Preise inkl. Steigerungsfaktor je nach Aufwand der erbrachten Studienleistungen gelten. Dies hat den Vorteil, dass die Radiologie nicht in eine fehlgeleitete Diskussion einsteigen muss, abgeschätzte, aus industrieller Sicht gering zu haltende Preise, festzulegen. Zur Festlegung der Vergütung von IIT muss eine genaue Definition der Kernleistungen mit den jeweiligen Partnern erfolgen. Dabei ist zu unterscheiden, ob die Radiologie in einer IIT als wissenschaftlicher Partner angesehen wird oder ob analog zu industriegesponserten Studien reine radiologische Studienleistungen erbracht werden sollen. Bei letzterem wäre dann wiederum eine Vergütung gemäß der Struktur industriegesponserter Studien festzulegen.

Aus Sicht der DRG ist bei industriegesponserten Studien eine Vergütung von Studienleistungen auch dann notwendig, wenn die durchzuführenden Untersuchungen als „standard of care“ definiert werden. Zusätzlich ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Definition des „standard of care“ nicht durch den Sponsor erfolgen kann. Zum einen sind Sponsoren in dieser Frage nicht unabhängig, zum anderen ist die Radiologie ethisch auch ihren Patienten gegenüber verpflichtet, diese Entscheidung studienunabhängig rein medizinisch zu treffen. Im Falle von dennoch als „standard of care“

durchzuführenden Untersuchungen entstehen entgegen der Ansicht anderer Parteien dennoch eine Fülle radiologischer Studienleistungen, für welche der Sponsor aufzukommen hat. Während bei rein medizinisch indizierten radiologischen Untersuchungen außerhalb von Studien nur Geräte, Verbrauchsmaterialien und Personal für Datenakquisition und Befundung berücksichtigt werden müssen, fallen bei Studienpatienten für die teilnehmenden Zentren weitere Kosten an, welche nicht indirekt von (Universitäts-)Kliniken oder Krankenkassen zu tragen sind. Zu diesen studienbedingten Leistungen zählen unter anderem folgende, im übrigen Text bereits im Detail beschriebenen zu vergütende Aufgaben sowie Personal und Sachkosten:

- ▶ Prüfung von Studienverträgen durch den Studienkoordinator der Studienzentrale zusammen mit dem Fach-/Oberarzt und der Study Nurse,
- ▶ Prüfung und Hilfestellung bei der Einreichung von BFS Anträgen und Anträgen bei der Expertenstelle der DRG,
- ▶ Studieninitiierung durch zuständigen Fach-/Oberarzt und Study Nurse,
- ▶ Ablegen von studienbedingten Untersuchungsprotokollen auf Geräten und studiengerechte Einarbeitung von MTRAs und Assistenzärzten,
- ▶ Bereitstellung von Softwarestrukturen für eine ethisch und studiengerechte zusätzliche Dokumentation von z. B. RECIST 1.1., WHO Ergebnissen,
- ▶ Datenanonymisierung, Dokumentation und Versand durch Study Nurse,
- ▶ Prüfung von BFS Abschlussberichten,
- ▶ zusätzliche studienbedingte Befundung von Untersuchungen oberhalb des „standard of care“ z. B. volumetrische Messungen durch Assistenzarzt und Oberarzt.

Qualitätssicherung



Die Qualitätssicherung im Rahmen von klinischen Studien in der Radiologie sollte innerhalb der betroffenen radiologischen Klinik, aber auch extern über eine zentrale Datenerfassung bei der Deutschen Röntgengesellschaft erfolgen:

Voraussetzung für eine interne Qualitätssicherung ist eine radiologieinterne Studienkoordination. Diese Koordination sollte, wie oben beschrieben, idealerweise durch einen Mitarbeiter erfolgen, der für diese Tätigkeit explizit beschäftigt wird, z. B. einen wissenschaftlichen Mitarbeiter mit Studienvorerfahrung oder eine Study Nurse. Alternativ kann die radiologieinterne Studienkoordination auch durch einen Mitarbeiter betreut werden, der für diese Tätigkeit in regelmäßigen Abständen freigestellt wird. Die Erfahrung an großen radiologischen Zentren zeigt jedoch, dass aufgrund der anfallenden Aufgaben im Rahmen der verschiedenen Studien sowie von Rückfragen durch klinische Überweiser und die Industrie eine regelmäßige Verfügbarkeit einer Studienkoordination notwendig ist. Die Kosten einer derartigen Stelle innerhalb der Radiologie werden über die unter „Vergütung“ genannte Kostenkalkulation abgebildet.

Die interne Studienkoordination fungiert als zentrale Anlaufstelle für alle Aspekte klinischer Studien in der Radiologie. Neben ihrer Funktion als Ansprechpartner für alle Anfragen zu radiologischen Leistungen im Rahmen von klinischen Studien ist die Qualitätssicherung eine zentrale Aufgabe dieser radiologieinternen Studienkoordination. Hierzu zählen

- ▶ die Terminierung der Patienten,
- ▶ die Überwachung der Einhaltung des Studienprotokolls,

- ▶ die Dokumentation der Studienleistung,
- ▶ die Archivierung der Studiendaten,
- ▶ die Übermittlung anonymisierter Daten an den Auftraggeber,
- ▶ die Betreuung von Studien-Audits.

Diese Aufgaben werden in enger Absprache mit dem für die Studie verantwortlichen Radiologen bzw. dem Direktor der Radiologie übernommen.

Neben der radiologieinternen Qualitätssicherung ist eine übergeordnete Erfassung der zentralen Daten klinischer Studien mit Radiologiebeteiligung notwendig. Diese zentrale Erfassung erfolgt durch die Deutsche Röntgengesellschaft in Berlin. Es werden folgende Daten für jede Studie zentral gespeichert:

- ▶ die Studiennummer (ClinicalTrials-ID, EudraCT-Nummer, ggf. Studienprotokollnummer),
- ▶ der Titel der Studie,
- ▶ eine Liste der beteiligten Zentren,
- ▶ ein Ansprechpartner für jedes beteiligte Zentrum mit Kontaktdaten (Studienkoordinator Radiologie oder verantwortlicher Radiologe),
- ▶ der Name des Studiensponsors mit Kontaktdaten,
- ▶ bei Studien mit ionisierenden Strahlen der Status der Bewertung der Strahlenexposition (Expertenkommission der DRG, Bundesamt für Strahlenschutz).

Ziel dieser externen Qualitätssicherung ist eine höhere Transparenz und Vereinfachung der Abläufe von Studienplanung, -durchführung und -auswertung durch bessere Koordination der einzelnen Studienzentren untereinander. So steht für jedes Studienzentrum und jede Studie ein direkter Ansprechpartner für Rückfragen zur Verfügung.

Institute

- ¹ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
- ² Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum S-H Campus Lübeck, Lübeck
- ³ Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz
- ⁴ Klinische Studienkoordination, Deutsche Röntgengesellschaft e. V., Berlin
- ⁵ Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster
- ⁶ Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Giessen
- ⁷ Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Uniklinik Köln, Köln
- ⁸ Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- ⁹ Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

- ¹⁰ Kanzlei Rechtsanwälte Dr. Wigge, Kleinke, Frehse, Münster
- ¹¹ Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- ¹² Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm
- ¹³ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg
- ¹⁴ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- ¹⁵ Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Tübingen
- ¹⁶ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinik Essen, Essen
- ¹⁷ Institut für Radiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- ¹⁸ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Rostock, Rostock
- ¹⁹ Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
- ²⁰ Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Campus Kiel, Kiel
- ²¹ Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig
- ²² Zentrum für Radiologie, Universitätsklinikum Jena
- ²³ Diagnostische und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- ²⁴ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen
- ²⁵ Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg
- ²⁶ Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden
- ²⁷ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Göttingen / Georg-August-Universität, Göttingen
- ²⁸ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg
- ²⁹ Institut für Klinische Radiologie, Universität München-Großhadern, München
- ³⁰ Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg
- ³¹ Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München
- ³² Radiologische Klinik, Universitätsklinikum, Bonn
- ³³ Klinik für Diagnostische Radiologie, Universitätskliniken, Halle
- ³⁴ Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg
- ³⁵ Radiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
- ³⁶ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II, Universitätsklinikum Jena, Jena
- ³⁷ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt a. M.
- ³⁸ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover
- ³⁹ Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum Ingolstadt, Ingolstadt
- ⁴⁰ Siemens AG, Vice-President Innovation, Erlangen
- ⁴¹ Praxis für radiologische Diagnostik, DiaCura, Coburg
- ⁴² Deutsche Röntgengesellschaft e. V., Berlin